

Journée rencontre Hem-Fr et Waldenström
Vienne, 26 septembre 2009.

Session /Questions réponses
Dr Xavier Leleu

Wald et hérédité :

La MW ne se transmet pas, génétiquement. Ce qui ne veut pas dire qu'on ne la retrouve pas dans certains groupes ou certaines familles. Aux Etats-Unis on a fait des études qui ont permis de montrer que certains groupes ethniques étaient plus particulièrement concernés. En France on ne peut pas faire ce genre d'étude.

Les indicateurs pour suivre la maladie :

Le meilleur indicateur de la maladie, c'est vous. Un patient qui va bien avec des examens catastrophiques, ça n'existe pas. Quand le patient va bien, inutile de faire un bilan tous les mois. Vous le savez quand ça ne va pas. C'est important que les patients s'écoutent, se connaissent. Par contre, s'il y a un traitement, le suivi s'impose, il faut faire attention aux complications des traitements. Sinon un hémogramme et une électrophorèse tous les trois ou quatre mois c'est largement suffisant. Mais s'il y a un problème il faut consulter.

Les examens : laboratoire et autres :

Est-il nécessaire de faire plusieurs Scans et Pet Scan pour contrôler le développement des ganglions ?

Moins de 25 % des patients MW ont des ganglions qui dépassent la taille de 1 cm, taille significative en hématologie. Il n'y a pas de raison de multiplier ces examens. Il peut y avoir une dérive au niveau du médecin quand une nouvelle technique est disponible mais aussi une demande de la part du patient qui veut être rassuré ou savoir concrètement où il en est. Un scanner au début de la maladie peut se justifier pour savoir s'il y a des ganglions et il peut être intéressant en fin de traitement, pour mesurer la réponse chez un patient qui en avait, pour vérifier si, en plus de la baisse des IgM, le volume des ganglions a diminué. Sinon, sauf problème particulier, le scanner ne présente pas d'intérêt. Il n'y a pas de justification à faire un Pet-Scan, qui combine deux techniques et qui d'ailleurs ne marche pas toujours très bien dans la WM. Le Scan et Pet-Scan exposent les patients à des irradiations qu'il vaut mieux éviter.

Et les biopsies de moelle ? A Stockholm, le Dr Kyle a dit : une pour le diagnostic, ensuite ce n'est plus nécessaire

Oui mais j'explique au patient : si un jour je dois le traiter, c'est important de savoir ce qu'on fait, donc je referai une BMO. Ensuite on pourrait s'en passer. Mais on peut faire un diagnostic, approché seulement, avec une aspiration (pas une « carotte » par biopsie) qui donne quand même de bonnes indications. C'est intéressant aussi de faire un contrôle à la fin d'un traitement. Mais les spécialistes n'ont pas tous la même opinion sur la question.

Les traitements

Peut-on traiter plusieurs fois avec Fludarabine ?

Actuellement, vous avez vu, il y a cinq options de traitement disponibles, tout dépend de l'état du patient.

Autrefois on pensait que ce n'était pas le meilleur choix de redonner un traitement si le patient avait rechuté. Désormais on est plus nuancé : si vous rechutez deux ou trois ans après avoir

été traité, ce n'est peut-être pas très judicieux, mais si vous avez eu une longue rémission : six ou sept ans, on peut de nouveau utiliser Fludarabine et avoir de très bons résultats. Sans compter qu'on peut vous proposer une auto ou une allogreffe.

Si on vous propose une allogreffe, en général c'est parce que vous êtes très jeune car c'est là qu'il y a le moins de risques, mais on la propose aussi aux patients qui rechutent très vite. C'est très rare mais il y a des patients qui rechutent tous les six mois, voire plus vite encore et on n'a pas d'autre solution que de changer tout à fait de mode de traitement. C'est le cas avec les greffes. Il y a des risques, mais ce sont des risques calculés. A Lille, c'est ainsi qu'on procède.

Le Rituximab n'est pas efficace pour tous les patients. Ne pourrait-on recourir au test spécifique qui existe avant d'utiliser ce produit ?

La question du polymorphisme avec Rituximab est connue depuis plusieurs années. Un test a été mis au point, c'est vrai. Mais le développement n'a pas marché. Peut-être parce que son utilité est plutôt théorique. Pour les patients ce n'est pas très important. Rituxan peut marcher moins bien chez certains, mais il a quand même une certaine efficacité.

Le but des traitements combinés : R-CHOP par exemple, c'est d'agir simultanément sur plusieurs compartiments cellulaires et rituximab, s'il n'est pas suffisamment efficace à lui seul, agit néanmoins sur ceux des compartiments qui n'ont pas été sensibles aux autres produits.

Je pense que même si vous avez été traité par Rituxan seul sans succès, il n'est pas impossible qu'une combinaison de Rituximab avec une chimiothérapie puisse marcher.

La plasmaphérèse.

C'est une technique qui est ancienne, très utilisée dans le myélome quand le taux d'Ig était élevé. C'est un traitement d'urgence qu'on peut faire plusieurs fois pour diminuer le taux d'IgM avant d'entreprendre un traitement. Aux Etats-Unis, on en fait beaucoup. Je pense qu'il faut les réserver aux patients qui présentent une hyperviscosité. Le meilleur test pour dépister l'hyperviscosité, c'est le fond d'œil. En cas d'hyperviscosité les patients présentent le « saucisse syndrome » sur la rétine. Une artère ne se dilate pas, mais une veine, elle, se dilate. Quand le sang est épais et circule lentement, les veines se dilatent sauf quand elles passent sous une artère d'où cet aspect de petites poches dilatées qui signe de façon flagrante l'hyperviscosité et justifie la plasmaphérèse. Le patient peut avoir eu d'emblée des troubles cérébraux ou cardiaques... là il faut agir rapidement.

Je suis moins partant pour les plasmaphérèses uniquement prescrites pour diminuer un taux d'IgM élevé. Surtout si on traite tout de suite, parce que R-CHOP ou RFC, préviennent le risque de « flare » lié au rituxan. Il n'y a jamais de « flare » quand rituxan est associé à fludarabine.

Ce qui est sûr c'est qu'on ne traite pas par plasmaphérèse seule. Il faut immédiatement mettre en place un traitement de la maladie..

L'EPO

L'érythropoïétine. Est-ce qu'on peut l'utiliser, oui. Est-ce qu'il y a un risque, oui. Il y a toujours un risque : l'hyperviscosité. Elle est très rare. En France le risque lié à l'hyperviscosité est faible parce qu'il y a toujours un hôpital à moins de 100 km.

On ne peut pas prédire le risque d'hyperviscosité. Mais par exemple, si un patient a un taux d'IgM très élevé et si on lui prescrit de l'EPO, on lui fait prendre un risque.

Par contre l'EPO peut être utile pour un patient âgé et fatigué qu'on n'a pas envie de mettre sous chimiothérapie, parce qu'il permet de corriger l'anémie pendant plusieurs mois. Il faut utiliser ce produit en fonction du contexte, c'est du cas par cas.

Y a-t-il un moyen d'augmenter les lymphocytes T ?

Non. Une des complications du traitement par la fludarabine c'est l'effet immuno-suppresseur. Quand vous avez été traité par la fludarabine, vos lymphocytes T sont très bas. Donc on donne des médicaments pour prévenir les infections à virus, notamment le zona, on vous donne Zelitrex. Mais il n'existe pas de traitement pour augmenter les lymphocytes T. C'est la nature, plusieurs mois après, qui dira si vous les récupérez en trois mois ou en six mois. On a eu de l'espoir avec les médicaments de la classe des IMiD : les immunomodulateurs, Revlimid, par exemple. Ça marchait très bien au laboratoire mais quand on en a donné aux patients, même si le taux des lymphocytes T augmentait, on n'a pas pu prouver que l'immunité s'était améliorée. Il y a un grand écart entre le labo et l'effet chez les patients. Donc pour l'instant, la réponse est non : il n'y a pas de traitement pour augmenter le nombre des lymphocytes T.

La transformation, qu'est-ce que c'est ?

Wald est une maladie chronique qui évolue lentement mais il peut se faire qu'elle connaisse soudain un développement brutal, avec des ganglions qui se développent de jour en jour. C'est ce qu'on appelle un lymphome de haut grade et *la transformation* c'est le passage d'une maladie chronique en un lymphome très évolutif. Cette transformation était connue dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sous le nom de syndrome de Richter. S'il survient comme une évolution naturelle de la maladie, le pronostic n'est pas très bon, mais quand la transformation est induite par un médicament comme la Fludarabine, ça se voit dans la LLC et dans Wald, on s'est aperçu que le pronostic était bon. On la soigne, vous guérissez de la transformation, mais vous ne guérissez pas de la maladie.

WM et Amylose :

L'amylose est une maladie de dépôt de protéines insolubles capables d'envahir un certain nombre de tissus ou d'organes. Elle est rare dans la WM. Sa gravité est fonction de l'organe où se déposent ces protéines. Le panel de consensus sur la MW considère désormais que la découverte de fibres d'amylose chez un patient justifie la mise en œuvre immédiate d'un traitement. La présence d'une cryoglobulie, une protéine qui a tendance à s'agglomérer au froid, peut également justifier qu'on décide de traiter.

Les Greffes :

Autogreffe et allogreffe : Ce sont deux très bonnes techniques.

Autogreffe :

Les autogreffes sont maintenant pratiquées en routine dans tous les gros services d'hématologie en France. C'est une option pour Waldenström, donc il ne faut pas s'en priver. Mais elle ne doit pas être proposée d'emblée, parce que si avec Rituximab et Endoxan vous gagnez cinq ans, une autogreffe ne vous apportera pas plus. Donc je crois qu'il faut la garder pour plus tard.

Prélèvement des cellules souches

Je crois que c'est mieux de le faire, si vous avez moins de 65 ans et si votre hématologue juge qu'un jour vous pourriez bénéficier d'une autogreffe. Mais pour autant, il ne faut pas stresser le patient. Si on peut faire le prélèvement avant de traiter, c'est plus favorable, mais on peut aussi faire le prélèvement même après traitement, même par fludarabine.

Il y a des patients chez lesquels le recueil est difficile sans fludarabine, et il est souvent difficile aussi après traitement par fludarabine. Mais difficile ne veut pas dire impossible, toutefois il faudra passer à des techniques plus lourdes, plus fastidieuses, plus risquées aussi, pour les recueillir.

Est-ce qu'au cours d'une autogreffe on ne risque pas de redonner des cellules cancéreuses prélevées avec les cellules souches ?

Si, c'est possible. A l'intérieur du greffon recueilli, il peut rester des cellules tumorales qui vont être redonnées au patient au moment de la greffe. Actuellement on n'a pas encore trouvé de technique qui permette de « purger le greffon ». Les tentatives qui ont été faites au cours des années 90 n'ont pas été concluantes : la technique utilisée appauvissait énormément la qualité du greffon et on constatait néanmoins des rechutes. De plus, on n'a pas la preuve que la quantité de cellules tumorales résiduelles dans le greffon influence directement les risques de rechute.

Allogreffe :

Je crois que si vous avez moins de cinquante ans et un donneur, vous pouvez demander une allogreffe. Moi je ne donne pas d'avis d'allogreffe parce que je suis hématologue. J'adresse le patient au greffeur, dans l'unité d'allogreffe où il y a les gens compétents. Ce sont eux qui diront si c'est envisageable. L'allogreffe a des chances de guérir la maladie de Waldenström, mais ce n'est pas du tout évident. La majorité des gens rechutent, surtout maintenant qu'on utilise des méthodes de conditionnement atténué, étant donné qu'il y a une période longue, hors traitement.. Donc il faut savoir apprécier le bénéfice et les risques. Nous à Lille, nous adressons environ un patient Waldenström par an... et ça se passe bien. Il faut le faire assez tôt, mais si vous avez un donneur familial, en général, ça se passe bien.

Questions diverses

Quid des vaccins ?

Le Dr. Leleu dit qu'il a l'expérience du vaccin contre le pneumocoque qui a permis de réduire très fortement la mortalité chez les patients avec un myélome.

Le problème, si vous êtes sous traitement, notamment avec Fludarabine, est que le vaccin ne va pas marcher ou très peu marcher. Mais même s'il ne marche qu'à 20 %, j'aurais tendance à dire qu'il vaut mieux le faire. La contre-indication serait qu'il y ait des risques réels, une toxicité... en tout cas ce n'est pas le cas pour la grippe saisonnière. Pour H1N1, je ne sais pas.... En tous cas je recommanderais aux patients de se faire vacciner pour la grippe saisonnière et le pneumocoque.

Waldenström et fatigue

La fatigue concerne 100% des patients avec une MW. C'est le symptôme de la maladie. Fatigue physique, fatigue intellectuelle, fatigue « sociale », chaque patient en fait l'expérience. Mais il n'y a pas de traitement, il faut que chacun « fasse avec » et s'adapte. Le seul traitement c'est traiter la maladie. Mais chaque traitement a des effets indésirables et on ne peut pas prendre ce risque uniquement pour traiter la fatigue. Lorsqu'un patient signale qu'il est fatigué de plus en plus tôt dans la journée, généralement c'est parce que son état s'est un peu dégradé et qu'on se rapproche du moment où il va falloir traiter. Mais tant qu'il est asymptomatique, le conseil qu'on peut donner c'est d'alterner les périodes d'action et les périodes de repos dans la journée. On ne donne pas d'EPO pour la fatigue s'il n'y a pas d'autre symptôme.

Waldenström et douleurs

Je n'ai pas de demandes particulières de mes patients, en ce qui concerne les douleurs. Les céphalées, maux de tête ou migraines représentent la plainte la plus fréquente chez tous les patients qui consultent un médecin, même s'ils ne sont pas « malades » pour autant. Ce

n'est pas un symptôme classique ni très fréquent chez les MW. Les douleurs musculaires et les douleurs osseuses non plus. Il est possible que certains patients en souffrent, mais je suis hématologue et j'aurais plutôt tendance à demander l'avis de confrères : neurologue ou rhumatologue, qui connaissent mieux ces pathologies que moi.
